

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :

C07C 57/58, A61K 31/19, C07C 57/52,
57/56, 59/315, 229/20, 323/52, 317/44

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/11901

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

25. April 1996 (25.04.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03980

(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Oktober 1995 (10.10.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 36 578.0

13. Oktober 1994 (13.10.94)

DE

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-
68298 Mannheim (DE).

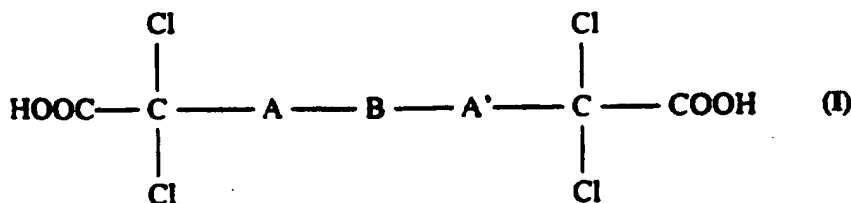
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VOSS, Edgar [DE/DE];
Eichendorffstrasse 30, D-68519 Viernheim (DE). PILL,
Johannes [DE/DE]; In der Keitgasse 6, D-69181 Leimen
(DE). FREUND, Peter [DE/DE]; Danziger Strasse 5A, D-
68775 Ketsch (DE).(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw.; Boehringer Mannheim
GmbH, Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI,
HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA,
US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).(54) Title: NOVEL $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRACHLOROBICARBOXYLIC ACIDS, PROCESS FOR PRODUCING THEM AND MEDICA-
MENTS CONTAINING THEM(54) Bezeichnung: NEUE $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRACHLORDICARBONSÄUREN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE
ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

Compound of formula (I)
in which A and A' are mutu-
ally independently a straight or
branched alkylene chain with 1-
10 carbon atoms, B is ortho, meta
or para-phenylene, 1,2, 1,3 or 1,4-
cyclohexylidene, sulphur, oxygen
or NR₁ in which R₁ may be hy-
drogen, benzyl, phenyl or a C₁-C₄alkyl radical, a carbonyl, sulfoxide or sulphone group, an E or Z-vinylene or an acetylene group, a CR₂-R₃ group, R₂ is hydrogen, a
C₁-C₄ alkyl radical or phenyl, R₃ is a C₁-C₄ alkyl radical, benzyl, phenyl, hydroxy or a NR₄R₅ group, R₄ is hydrogen, benzyl, phenyl or
a C₁-C₄ alkyl radical, and R₅ may be a hydrogen or a C₁-C₄ alkyl radical, a Y-W-Y group, Y is sulphur or oxygen and W is an alkylene
chain (CH₂)_n, and n may be 1-15, their optical isomers and their physiologically compatible salts and esters, process for producing them
and medicaments containing these compounds for the treatment of metabolic syndrome.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), in welcher A und A' unabhängig von einander eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit
1-10 Kohlenstoffatomen, B ortho-, meta- oder para-Phenylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexyliden, Schwefel, Sauerstoff oder NR₁, wobei
R₁ Wasserstoff, Benzyl, Phenyl oder ein C₁-C₄-Alkylrest sein kann, eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfongruppe, eine E- oder Z-Vinyl-
oder eine Acetylengruppe, eine CR₂-R₃-Gruppe, R₂ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkylrest oder Phenyl, R₃ ein C₁-C₄-Alkylrest, Benzyl, Phenyl,
Hydroxy oder eine Gruppe NR₄R₅, R₄ Wasserstoff, Benzyl, Phenyl oder ein C₁-C₄-Alkylrest und R₅ Wasserstoff oder ein C₁-C₄-Alkylrest
sein kann, eine Gruppe Y-W-Y, Y Schwefel oder Sauerstoff, W ein Alkylenkette (CH₂)_n und n 1-5 sein kann, bedeutet, deren optischen
Isomere, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen
enthalten, zur Behandlung des metabolischen Syndroms.

Ex. 6

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

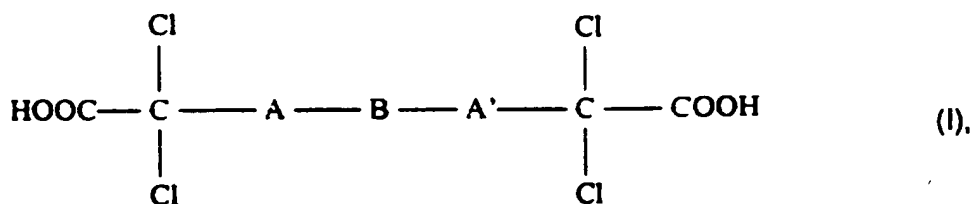
AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

5 **Neue $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlordicarbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel**

- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlordicarbonsäuren, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Erfindung betrifft $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlordicarbonsäuren der allgemeinen

15 Formel I



in welcher

- 25 A und A' unabhängig von einander eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1-10 Kohlenstoffatomen,

B ortho-, meta- oder para-Phenylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexyliden, Schwefel, Sauerstoff oder NR_1 ,

30

wobei

R₁ Wasserstoff, Benzyl, Phenyl oder ein C₁-C₄-Alkylrest sein kann, eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfongruppe, eine E- oder Z-Vinyl- oder eine Acetylen-Gruppe, eine CR₂-R₃-Gruppe,

35

- R₂ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkylrest oder Phenyl,
- R₃ ein C₁-C₄- Alkylrest, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder eine
Gruppe NR₄R₅,
- R₄ Wasserstoff, Benzyl, Phenyl oder ein C₁-C₄-Alkylrest
und
- R₅ Wasserstoff oder ein C₁-C₄-Alkylrest sein kann, eine
Gruppe Y-W-Y,
- Y Schwefel oder Sauerstoff,
- W eine Alkylenkette (CH₂)_n und n 1-5 sein kann, bedeutet,

sowie deren physiologisch verträglichen Salze oder Ester und Substanzen, die *in vivo* zu Verbindungen der allgemeinen Formel I hydrolysiert oder metabolisiert werden. Falls durch die Substitution der Alkylenkette mit den beschriebenen Resten chirale Verbindungen entstehen sind sowohl die Substanzen mit R- als auch mit S-Konfiguration Gegenstand der Erfindung.

In EP-A-0 279 978 sind bereits $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrachlordicarbonsäuren beschrieben, die als Arzneimittel zur Behandlung von Adipositas, Hyperlipidaemie oder Diabetes geeignet sind. Die Verbindungen der Formel I zeigen im Vergleich zu Verbindungen aus EP-A-0 279 978 eine starke Hemmung der Insulin-induzierten Lipogenese *in vitro* und eignen sich daher zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen. Insbesondere bewirken die neuen Verbindungen eine deutlich stärkere Hemmung der Triglycerid-Synthese bei vergleichbarer Hemmung der Cholesterin-Synthese.

Verbindungen der Formel I bewirken die Normalisierung erhöhter Glucose-spiegel ohne begleitendes Hypoglykämierisiko und eignen sich hervorragend zur Therapie des Diabetes mellitus.

Bisherige Wirkprinzipien oraler Antidiabetika, z. B. der allgemein angewendeten Sulfonylharnstoffe, beruhen auf einer erhöhten Freisetzung

von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas, ein Mechanismus der langfristig zu einer totalen Erschöpfung der Insulineigenproduktion des Diabetikers führt. Moderne Betrachtungen der Pathobiochemie des Altersdiabetes stellen daher die Notwendigkeit der Therapie der in diesem Fall
5 vorhandenen peripheren Insulinresistenz in den Vordergrund. Verbindungen der Formel I bewirken die Verbesserung der Glucoseverwertung z. B. im Muskel. Sie bauen durch Erhöhung der Insulinsensitivität eine Hyperinsulinämie ab und entsprechen damit genau dem geforderten
Therapiekonzept.

10 Diabetiker leiden häufig unter einer generellen Entgleisung der gesamten Stoffwechselage, charakterisiert durch Hyperlipidämie. Cholesterinerhöhung, Hypertonie, Adipositas und Hyperinsulinämie. ein Krankheitsbild, welches als metabolisches Syndrom oder auch Syndrom X bezeichnet wird
15 und Spätkomplikationen größten Ausmaßes nach sich zieht. Verbindungen der allgemeinen Formel I bewirken neben dem Abbau des Hyperinsulinismus zusätzlich eine Senkung der Triglyceride, des Cholesterins und Fibrinogens. Sie eignen sich daher hervorragend zur Behandlung des metabolischen
Syndroms.

20 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Verbindungen, in denen A und A' eine geradkettige Alkylenkette mit 2 - 5 C-Atomen und B eine Phenyl-, Acetylen- oder (Z)- oder (E)-Vinylengruppe, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine SO- oder SO₂-Gruppe, eine S-
25 (CH₂)₃-S-Gruppe oder eine -CH(Phenyl)-Gruppe ist. Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Verbindungen, in denen A und A' eine geradkettige Alkylenkette von 5 Methylengruppen und B eine Acetylen oder (Z)- oder (E)-Vinylengruppe ist.

30 Beispiele von physiologisch verwendbaren Salzen der Verbindungen der Formel I sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie das Na, K-, Ca- oder Tetramethylammoniumsalz.

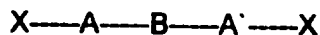
Als Ester von Verbindungen der Formel I kommen insbesondere Alkylester
35 mit 1 - 5 C-Atomen in Frage.

- In vivo hydrolysierbare Derivate der Verbindungen der Formel I sind
 z. B. Salze mit pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Ammonium-Basen; Ester, insbesondere niedere Alkylester mit 1 - 6 C-Atomen, wie
 z. B. Methyl-, Ethyl- und Isopropylester; Amide, deren Stickstoffatom
 5 gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Alkylgruppen mit 1 - 6 C-Atomen
 substituiert sein kann, wie z. B. N-Methylamid und N,N-Dimethylamid.

- Die Dicarbonsäurederivate der allgemeinen Formel I können in flüssiger
 oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium
 10 kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei
 Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler
 und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder
 Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylen-
 diamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethy-
 15 lenoxid) zur Viskositätsregelung oder Polyethylen-Derivate von
 Sorbitanhydriden. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit,
 Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare
 Polymere (wie Polyethylenglykole).

- 20 Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls
 Geschmacks- und Süßstoffe enthalten. Die verabreichte Dosis hängt vom
 Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der
 Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Be-
 handlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt
 25 die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht.
 Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in
 einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten
 Resultate zu erhalten.

- 30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A, A' und B die oben ge-
 nannten Bedeutungen werden hergestellt, indem man eine α,ω -Dihalogen-
 verbindung der allgemeinen Formel II



- 35 (II),

mit Dichloressigsäure oder Estern der Dichloressigsäure in Gegenwart von starken Basen umgesetzt. Die Reaktion wird üblicherweise in Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether oder t-Butyldimethylether bei Temperaturen zwischen -80 °C und -20 °C durchgeführt. Bevorzugte Base ist Lithiumdiisopropylamid (LDA). Die Reinigung der Produkte erfolgt üblicherweise durch flash-Chromatographie an Kieselgel und/oder Umkristallisation der Natriumsalze aus Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol.

10 Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind literaturbekannt oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

1. 7-[3-(6-Carboxy-6,6-dichlor-hexyloxy)-propoxy]-2,2-dichlorheptansäure
- 15 2. 6-[3-(5-Carboxy-5,5-dichlor-pentyl)-phenyl]-2,2-dichlorhexansäure
3. 7-[4-(6-Carboxy-6,6-dichlor-hexyl)-phenyl]-2,2-dichlorheptansäure
- 20 4. 7-[4-(6-Carboxy-6,6-dichlor-hexyl)-cyclohexyl]-2,2-dichlorheptansäure
5. 7-(6-Carboxy-6,6-dichlor-hexylamino)-2,2-dichlorheptansäure
6. 2,2,14,14-Tetrachlor-8-oxo-pentadecandisäure
- 25 7. 2,2,14,14-Tetrachlor-8-hydroxy-pentadecandisäure
8. 2,2,10,10-Tetrachlor-6-methyl-undecandisäure
- 30 9. 6-Benzylamino-2,2,10,10-tetrachlor-undecandisäure

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

5 5-[4-(4-Carboxy-4,4-dichlor-butyl)-phenyl]-2,2-dichlor-pentansäure

Zu einer unter Stickstoffatmosphäre gerührten Lösung von 12.7 g (17.7 ml, 0.125 mol) Diisopropylamin in 30 ml THF wurden bei -50 °C 51 ml (0.125 mol) einer 2.45 M Lsg. von Butyllithium in Hexan zugetropft. Nach 10 min.
10 bei -10 °C kühlte man auf -78 °C ab und gab 8.1 g (5.2 ml, 0.62 mol) Dichloressigsäure gelöst in 5 ml THF zu und rührte noch 25 min. bei -78 °C nach. Nach Addition von 4.95 g (15.6 mmol) 1,4-Bis-(3-brompropyl)-benzol 11 ließ man die Temperatur der zunächst tieforangen, später farblosen
15 Lösung auf -40 °C ansteigen. Nach einer Stunde wurde der Ansatz mit 40 ml 6 N HCl zersetzt und zur Auflösung von Konzentrationsniederschlägen 10 ml Wasser zugegeben. Man trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige Phase zweimal mit 40 ml Ether, konzentrierte die kombinierten organischen Phasen, nahm in 100 ml Ether auf und wusch mehrmals mit wenig Wasser. Trocknung der Etherphase über Magnesiumsulfat und
20 Eindampfen ergab 9.9 g Rohprodukt. Zur weiteren Reinigung wurde 6x mit wenig Wasser ausgewaschen und das erhaltene teilkristalline Produkt (8.2 g) noch 5x mit Isohexan ausgerührt. 4.4 g (68%) 1 als hellbeige Substanz vom Schmp. 239-240 °C.

25

Beispiel 2:

5-[2-(4-Carboxy-4,4-dichlor-butyl)-phenyl]-2,2-dichlor-pentansäure

30 Analog zu Beispiel 1 aus 1,2-Bis-(3-brompropyl)-benzol 12 und Dichloressigsäure. Ausbeute: 43 % farbloses Öl.

Beispiel 3:**2,2,14,14-Tetrachlor-8-thia-pentadecan-disäure**

- 5 Unter Rühren in Stickstoffatmosphäre wurden 24.3 g (33.6 ml, 0.240 mol) Diisopropylamin in 100 ml THF gelöst und bei -50 °C 100 ml (0.240 mol) einer 2.40 M Lösung von Butyllithium in Hexan zugetropft. Man ließ 10 Min. auf -10 °C kommen, tropfte dann bei -75 °C eine Lösung von 15.5 g (0.120 mol) Dichloressigsäure in 20 ml THF zu, rührte 25 Min. bei -75 °C und gab
- 10 anschließend 93.5 g (55.0 ml, 0.41 mol) 1,5-Dibrompentan in 50 ml THF so zu, daß die Temperatur auf -40 °C anstieg. Nach 2.5 h bei -40 °C wurde mit 10 ml 6 N HCl hydrolysiert und der ent- entstandene Niederschlag mit 20 ml Wasser aufgelöst. Man wusch die organische Phase zweimal mit wenig Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsm. im
- 15 Vakuum. Flashchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Heptan 1:10) ergab 19.5 g (59 %) 7-Brom-2,2-dichlorheptansäure 13 als farbloses Öl.
- Man löste in 300 ml Ethanol sättigte bei 0 °C mit Chlorwasserstoffgas und
- 20 rührte noch 5 h bei 0 °C. Nach Entfernung der Hauptmenge an Ethanol i. Vak. wurde der Rückstand in Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 21.2 g (98%) 7-Brom-2,2- dichlorheptansäureethylester 14 als farbloses Öl. 18.4 g (60.0 mmol) 14 wurden in 150 ml THF gelöst und mit
- 25 einer Lösung von 7.50 g (30.0 mmol) Natriumsulfidnona- hydrat in 350 ml Wasser/THF 1:1 versetzt. Unter Stickstoff tropfte man bei Raum- temp. 30 ml (60.0 mmol) 2 N NaOH zu und rührte noch 5 h bei 75 °C. Nach dem Abkühlen wurde mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Man wusch mit Wasser, trocknete über Mag- nesiumsulfat und entfernte das
- 30 Lösungsmittel. 11.6 (80%) 2,2,14,14-Tetra- chlor-8-thia-pentadecandisäure 3, nach Ausrühren mit Isohexan Kristalle vom Schmp. 84-86 °C.

Beispiel 4:7-(6-Carboxy-6,6-dichlor-hexyl-1-sulfinyl)-2,2-dichlor-heptansäure

- 5 6.0 g (14 mmol) 3 wurden in 100 ml Ethanol gelöst, im Eisbad gekühlt und bei 0 - 5 °C mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Man kochte 1 h unter Rückfluß (DC-Kontrolle mit Essigester/Heptan 1:5), destillierte die Hauptmenge Ethanol am Rotationsverdampfer ab, nahm den Rückstand in Ether auf, wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte
10 das Lösungsmittel i. Vak. ab. 4.9 g (72 %) 2,2,14,14-Tetrachlor-8-thiapentadecandisäurediethyl- ester 15, hellgelbes Öl.

Zur Lösung von 1.5 g (3.1 mmol) 15 in 30 ml Dichlormethan wurde bei 0 °C 0.53 g (3.1 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure gelöst in 15 ml Dichlormethan.

- 15 Innerhalb von 2 h ließ man auf Raumtemp. kommen, wusch den Ansatz mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. 1.0 g (64 %) farbloses Öl, welches nach Flashchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Heptan/Essigester/ Methanol 10:5:1) 0.80 g (52 %) Sulfoxidester 16 als
20 loses Öl ergab.

Eine Mischung aus 0.760 g (1.52 mmol) Sulfoxidester, 3.2 ml 1 N KOH und 3.2 ml Ethanol wurde 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. DC-Kontrolle (Laufmittel: Essigester/ Heptan 1:3) zeigte vollständigen Umsatz an. Man säuerte mit 2
25 N HCl auf pH 2-3 an, extrahierte mit Ether, wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel. 0.66 g (98 %) farblose Kristalle, nach Auskochen mit Isohexan vom Schmp. 113 -114 °C.

30 **Beispiel 5:**

7-(6-Carboxy-6,6-dichlor-hexyl-1-sulfonyl)-2,2-dichlor-heptansäure

- 35 1.00 g (2.30 mmol) Sulfid 3 wurden in 10 ml Eisessig gelöst und bei Raumtemperatur 3 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugetropft. Man rührte 2 d

bei Raumtemp., goß in Eiswasser und extrahierte mit Ether. Der Etherextrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, konzentriert und Essigsäure azeotrop mit Toluol entfernt. Es verblieben 0.96 g (87 %) Sulfon 5 als farbloses Öl.

5

Beispiel 6:**2,2,18,18-Tetrachlor-8,12-dithia-nonadecan-disäure**

10

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3.80 g (12.4 mmol) 14 in 50 ml Dimethylformamid gelöst, 2.76 g (20 mmol) Kaliumcarbonat und 0.67 g (6.2 mmol) 1,3-Dimercaptopropan zugegeben. Der Ansatz wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt, mit Wasser verdünnt und in der Kälte mit verd. Salzsäure neutralisiert. Nach Extraktion mit Ether, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. erhielt man 2.52 g (72 %) gelbes Öl. Reinigung durch Mitteldruckchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Heptan 1:10) ergab 1.8 g farbloses Öl (2,2,18,18-Tetrachlor-8,12-dithianonadecan-disäurediethylester 18).

20

Eine Mischung aus 1.8 g (3.2 mmol) 18, 6.4 ml (6.4 mmol) 1 N KOH und 7 ml Ethanol wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt, noch 5 ml Ethanol zugegeben und 5 h weitergerührt bis eine klare Lösung entstand. Man verdünnte mit 10 ml Wasser, extrahierte mit Ether und verwarf diesen Extrakt. Die wässr.

25

Phase wurde mit 2 N HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen 1.21 g (76%) Rohprodukt wurden durch Flashchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Heptan/Methanol 5:10:2) gereinigt. Farbloses Öl, welches beim Verreiben mit Isohexan kristallisierte, 0.9 g (56

30

%) 6, Schmp. 61-64 °C.

Beispiel 7:**2.2.8.8-Tetrachlor-5-phenyl-nonan-disäure**

- 5 Analog zu Beispiel 1 aus 1,5-Dibrom-3-phenylpentan 17 und Dichloressigsäure, Laufmittel: Toluol/Ethylformiat/Methanol 10:8:1 + 1% Ameisensäure. 2.53 g (38 %) 7, Schmp. 156 -157 °C.

10 **Beispiel 8:**

2.2.14.14-Tetrachlor-8-oxa-pentadecan-disäure

- 15 Analog zu Beispiel 1 aus 5,5'-Dibromdipentylether 18 und Dichloressigsäure, Laufmittel: Essigester/Heptan 1:2, Ausbeute 32 % farbloses Öl. Eine analytische Probe wurde in Ethanol gelöst und mit der berechneten Menge festem Natriumhydrogencarbonat in das Dinatriumsalz umgewandelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde mit Essigester und Isohexan zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle, Schmp. 61-62 °C unter
- 20 Zersetzung.

Beispiel 9:

25 **2.2-15,15-Tetrachlor-hexadec-8-in-disäure**

- Zu einer Lösung von 25.0 g (0.250 mol) Trimethylsilylacetylen (Aldrich) in 200 ml THF tropfte man unter Stickstoffatmosphäre bei -78 °C 110.6 ml (0.260 mol) Butyllithium (2.35 M in Hexan). Es wurde 45 Min. nachgerührt
- 30 und 70.4 ml (0.520 mol) 1,5-Dibrompentan schnell zugegeben. Nach 20 Min. bei -78 °C hielt man 30 Min. bei -30 °C, ließ allmählich auf Raumtemp. kommen und rührte noch 12 h. Die Reaktionsmischung wurde mit halbgesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, die Hauptmenge THF vorsichtig abdestilliert und das verbleibende Öl über eine Spaltrohrkolonne fraktioniert. Man erhielt
- 35 36.5 g (59 %) 5-Brom-1-trimethylsilyl-1-pentin 19, Kp. 85-86 °C/3.5 mbar, als farbloses Öl.

6.25 g (25.0 mmol) 19 wurden in 40 ml THF gelöst und mit 7.84 g (30.0 mmol) Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat in 20 ml THF versetzt. Nach Zugabe von 3 ml Wasser rührte man 14 h bei Raumtemperatur und entfernte die Hauptmenge THF. Es wurde in Isohexan aufgenommen und mit Wasser
5 neutral gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde im Vakuum fraktioniert. 2.70 g (%) 5-Brom-1-pentin 20, Kp. 30-35 °C/3 mbar.

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2.70 g (15.4 mmol) 20 in 60 ml Di-
oxan/Toluol 5:1 gelöst und auf -20 °C abgekühlt. Parallel wurden 7.20 ml
10 (16.2 mmol) einer 2.35 M Lösung von Butyllithium in Hexan und 4.4 ml (32 mmol) 1,5-Dibrompentan zugetropft. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und erhitzte 22 h zum Rückfluß. Nach Versetzen mit 10 ml 3 N HCl wurde mit Isohexan extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, über Mag-
nesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Fraktionierung des
15 Rückstandes durch Kugelrohrdestillation ergab 1.00 g (25 %) 1,12-Dibrom-6-dodecin 21 als farb- loses Öl.

Analog zu Beispiel 1 wurden 1.00 g (3.09 mmol) 21 mit Dichloressigsäure umgesetzt. Reinigung des Rohproduktes durch Flashchromatographie an.
20 Kieselgel (Laufmittel: Heptan/Essigester 10:1, 1% Eisessig) ergab 0.40 g (26 %) 9 als farbloses Öl.

Beispiel 10:

25

(Z)-2,2-15,15-Tetrachlor-8-hexadec-8-en-disäure

200 mg 9 wurden in 20 ml THF gelöst und nach Zugabe von 20 mg Lindlar-
katalysator 3 h bei einem Überdruck von 30 mbar hydriert. Man saugte den
30 Katalysator ab, entfernte das Lösungsmittel. 195 mg (96 %) 10 als farbloses Öl.

Beispiel 11**Pharmakologischer Versuchsbericht:**

- 5 Rattenhepatozyten in Kultur sind für Untersuchungen des zellulären Stoffwechsels geeignet. Diese Primärkulturen bieten den Vorteil, daß mehrere Substanzen vergleichend in einem nichtproliferierenden also primär durch metabolische Vorgänge bestimmten System untersucht werden können.

10

Rattenhepatozyten wurden durch rezirkulierende Collagenaseperfusion isoliert und in Schrägbodenröhrchen kultiviert. Der ^{14}C -Acetateinbau in Triglyceride (TG) und Cholesterin (CH) wurde in Gegenwart und Abwesenheit von Testsubstanzen untersucht.

15

Tab. 1: Wirkung von α,ω -Dicarbonsäuren mit unterbrochener Kette wie Verbindungen A, B und C und im Vergleich mit einer Dicarbonsäure nicht unterbrochener Kette wie Verbindung D auf den Einbau von ^{14}C -Acetat in Triglyceride (TG) und Cholesterin (CH) in primären Monolayerkulturen von

20 Leberzellen aus männlichen Sprague-Drawley-Ratten während einer Inkubationszeit von 48 Stunden in Serum-freiem Dulbecco MEM. Angegeben sind die Unterschiede zu Lösungsmittel-behandelten Kontrollen (DMSO 0.1 %, v/v) in Prozent ($x \pm \text{SEM}$, 4 Kulturschalen von 2 Präparationen).

Substanzen	% Hemmung des ^{14}C -Acetateinbaus	
	^{14}C -TG	^{14}C -CH
A = Beispiel 1	61 \pm 3,3	37 \pm 0,8
B = Beispiel 3	44 \pm 4,1	33 \pm 2.1
C = Beispiel 6	57 \pm 8,7	52 \pm 3.5
D	33 \pm 10,8	36 \pm 6.1

25

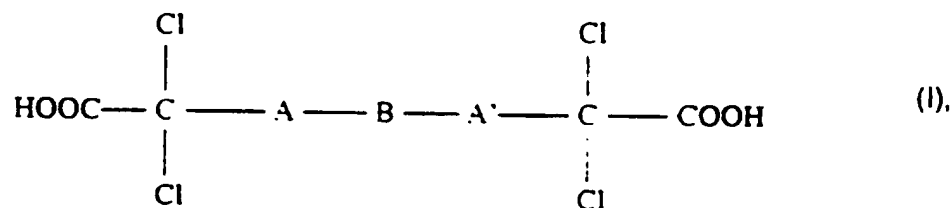
D = 2,2,15,15-Tetrachlorhexadecan-1,16-disäure aus EP 0 279 978

Die hier genannten α,ω -Dicarbonsäuren mit unterbrochener Kette führen zu einer deutlich stärkeren Hemmung des ^{14}C -Acetateinbaus in Lipide als Verbindung D, ein Vertreter mit nicht unterbrochener Kette. Dieser Effekt kommt vor allem in einer starken Reduktion der TG de novo Synthese zum Ausdruck.

Die im allgemeinen deutlich stärkere Hemmung der TG-Synthese stellt einen qualitativen Vorteil gegenüber Verbindung D dar. Eine Reduktion der Cholesterin- und Triglycerid-Synthese läßt eine Verminderung der Lipide im Serum als auch in verschiedenen Geweben erwarten. Diese Wirksubstanzen sollten daher bei Hyper- und Dislipidämien alleine oder in Kombination mit anderen Erkrankungen oder Störungen des Stoffwechsels wie z.B. Diabetes von therapeutischem Nutzen sein.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



in welcher

A und A' unabhängig von einander eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1-10 Kohlenstoffatomen,

B ortho-, meta- oder para-Phenylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexylen, Schwefel, Sauerstoff oder NR₁,

wobei

R₁ Wasserstoff, Benzyl, Phenyl oder ein C₁-C₄-Alkylrest sein kann, eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfongruppe, eine E- oder Z-Vinyl- oder eine Acetylengruppe, eine CR₂-R₃-Gruppe,

R₂ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkylrest oder Phenyl,

R₃ ein C₁-C₄-Alkylrest, Benzyl, Phenyl, Hydroxy oder eine Gruppe NR₄R₅,

R₄ Wasserstoff, Benzyl, Phenyl oder ein C₁-C₄-Alkylrest und

R_5 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkylrest sein kann,
eine Gruppe Y-W-Y,

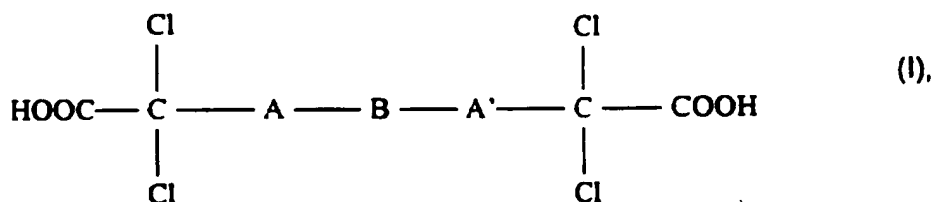
Y Schwefel oder Sauerstoff,

W eine Alkylenkette $(CH_2)_n$ und n 1-5 sein kann.
bedeutet,

deren optische Isomere,

sowie deren physiologisch verträglichen Salze oder Ester.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in welcher

A und A' unabhängig von einander eine geradkettige oder
verzweigte Alkylenkette mit 1-10 Kohlenstoffatomen,

B ortho-, meta- oder para-Phenylen, 1,2-, 1,3- oder
1,4-Cyclohexylen, Schwefel, Sauerstoff oder NR_1 ,

wobei

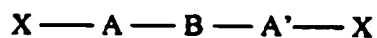
R_1 Wasserstoff, Benzyl, Phenyl oder ein C_1 - C_4 -
Alkylrest sein kann, eine Carbonyl-, Sulfoxid-
oder Sulfongruppe, eine E- oder Z-Vinyl- oder
eine Acetylengruppe, eine CR_2 - R_3 - Gruppe,

- 5
- R_2 Wasserstoff, ein C_1 - C_4 -Alkylrest oder Phenyl,
- R_3 ein C_1 - C_4 - Alkylrest, Benzyl, Phenyl, Hydroxy
oder eine Gruppe NR_4R_5 ,
- R_4 Wasserstoff, Benzyl, Phenyl oder ein C_1 - C_4 -
Alkylrest und
- 10 R_5 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkylrest sein kann,
eine Gruppe Y-W-Y,
- Y Schwefel oder Sauerstoff,
- 15 W eine Alkylenkette $(CH_2)_n$ und n 1-5 sein kann,
bedeutet,

deren optische Isomere,

20 sowie deren physiologisch verträglichen Salze oder Ester,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine
Verbindung der Formel II



(II),

30 in der A, A' und B die angegebene Bedeutung haben und X ein
Halogenatom darstellt,

35 mit Dichloressigsäure oder deren Ester in Gegenwart von starken
Basen umgesetzt,

und anschließend die erhaltenen Verbindungen in physiologisch verträgliche Salze oder Ester überführt.

- 5 3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1, zur Behandlung des metabolischen Syndroms.

- 10 4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des metabolischen Syndroms.